



AKTIFITAS HEMATOPOIESIS AKIBAT SUPLEMENTASI TAWAS DAN SENG PADA TIKUS (*Rattus nurvegicus*)

Budi Santosa*

Analisis Kesehatan FIKKES UNIMUS

ABSTRACT

Background: Aluminum in Tawas cause cell damage kidney epithel tubulus and interference process hematopoiesis. Heavy metals, including aluminum bound protein metalotionin obtained through supplementation zinc. Objective of this study influence of supplementation zinc 0.2 mg, 0.4 mg, 0.8 mg of obstacles activity hematopoiesis in tawas white rat *Rattus nurvegicus*.

Method: Design research is experimental Randomized Post-test Control Group Only. Twenty-four rats *Rattus nurvegicus* age of 15 days normal body weight, from the Animal Experiment Unit Development, Gadjah Mada University, Yogyakarta divided the 4 groups: group I, II, III and IV. All groups were given Tawas 4%, group II, III and IV plus zinc supplements respectively 0.2 mg / day / head, 0.4 mg / day / head and 0.8 mg / day / head for 30 days. End of the treatment of blood serum was taken for the interference process hematopoiesis. The statistical analysis using Anova test to find the differences between the four groups and followed by the Bonferroni test for knowing the significance level in each group is different when compared with the control group.

Results: There are meaningful differences in supplementation zinc 0.2 mg, 0.4 mg and 0.8 mg of Hb, Ht, the number of erythrocyte and reticulocyte.

Conclusion: Supplementation zinc 0.2 mg, 0.4 mg and 0.8 mg give affect process of hematopoiesis.

Keywords: Tawas, Zinc, Hematopoiesis.

ABSTRAK

Latar Belakang: Alumunium dalam tawas menimbulkan kerusakan sel epitel tubulus ginjal dan gangguan proses hematopoiesis. Alumunium termasuk logam berat diikat protein metalotionin diperoleh melalui suplementasi seng. Penelitian bertujuan membuktikan pengaruh suplementasi seng 0,2 mg, 0,4 mg, 0,8 mg terhadap hambatan gangguan aktifitas hematopoiesis akibat pemberian tawas dalam pakan tikus putih *Rattus nurvegicus*.

Metode: Desain penelitian eksperimental laboratorium menggunakan Randomized Post test Control-Group Only. Duapuluh empat tikus *Rattus nurvegicus* umur 15 minggu berat badan normal, dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dibagi 4 kelompok yaitu: kelompok I, II, III dan IV. Semua kelompok diberi tawas 4%, kelompok II, III dan IV ditambah suplemen seng berturut-turut 0,2 mg/hari/ekor, 0,4 mg/hari/ekor dan 0,8 mg/hari/ekor selama 30 hari. Akhir perlakuan diambil serum darah untuk mengetahui gangguan proses hematopoiesis. Analisis uji statistik menggunakan uji Anova untuk mengetahui perbedaan keempat kelompok dan dilanjutkan uji Bonferroni untuk mengetahui tingkat kemaknaan pada masing-masing kelompok yang berbeda bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian: Terdapat perbedaan bermakna suplemen seng 0,2 mg, 0,4 mg dan 0,8 mg terhadap Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit.

Simpulan: pemberian suplementasi seng 0,2 mg, 0,4 mg dan 0,8 mg berpengaruh terhadap proses hematopoiesis.

Kata kunci : Tawas, Seng, Hematopoiesis.

* Analisis Kesehatan, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang

PENDAHULUAN

Tawas merupakan bahan koagulan yang paling banyak digunakan karena bahan ini paling ekonomis, mudah diperoleh di pasaran serta mudah penyimpanannya. Biasanya tawas dipakai untuk menjernihkan air, mengawetkan makanan termasuk menjadikan tekstur makanan menjadi lebih baik yaitu putih dan kenyal.^{1,2} Tawas mempunyai rumus molekul alumunium sulfat ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 14 \text{H}_2\text{O}$). Salah satu unsur dari senyawa tersebut adalah Alumunium (Al).

Jumlah pemakaian tawas tergantung dari kebutuhan, misalnya untuk menjernihkan air tergantung kekeruhan air yang dijernihkan. Semakin keruh air jumlah tawas yang dibutuhkan semakin besar. Untuk mengawetkan makanan misalnya ikan, hasil penelitian yang dilakukan oleh Nurrahman dan Isworo, membuktikan bahwa ikan tongkol yang direndam dalam larutan tawas sebelum diasap, teksturnya menjadi lebih kompak, kesat dan keras. Ikan yang direndam terlebih dahulu pada larutan tawas 10% selama 1 jam sebelum diasap, warnanya lebih putih, konsentrasi senyawa nitrogen volatilnya menurun sehingga mengurangi bau amis dan rasa pahit, dan tidak berkurang kadar proteinnya. Adanya interaksi dengan tawas, maka nilai total volatil nitrogen yang berkaitan dengan bau amis ikan akan menurun.¹

Aluminium (Al) merupakan unsur yang terdapat dalam senyawa tawas dan termasuk salah satu macam logam berat. Logam berat dalam bentuk ion sangat toksik dapat menyebabkan kerusakan organ detoksifikasi yaitu hati dan ginjal. Logam berat menyebabkan nekrosis sel-sel epitel tubulus ginjal. Hal ini dapat dinilai berdasarkan jumlah sel epitel tubulus ginjal yang mengalami degenerasi dan nekrosis akibat paparan logam berat.

Menurut Haribi dkk, suplementasi tawas dalam pakan dengan konsentrasi 2%, 4%, 6%, 8% selama paparan 2, 4, 6 dan 8 minggu pada tikus *Rattus norvegicus* mengakibatkan kerusakan jaringan pada organ hati dan ginjal. Kerusakan jaringan dan perdarahan khususnya pada ginjal akan menyebabkan produksi eritropoietin terganggu yang berakibat pada aktifitas proses hematopoiesis. Hematopoiesis merupakan proses pembentukan sel-sel darah, termasuk di dalamnya adalah eritropoiesis, granulopoiesis, leukopoiesis dan trombopoiesis. Eritropoiesis adalah proses pembentukan eritrosit yang dimulai dari eritroblas, proeritroblas, basofilik eritroblas, polikromatik eritroblas, ortokromatik eritroblas, retikulosit hingga sampai eritrosit yang beredar pada darah perifer.⁹ Proses ini dirangsang oleh hormon eritropoietin yang secara normal merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan pelepasan eritrosit. Ginjal mempunyai peranan yang dominan dalam produksi eritropoietin.⁸ Untuk mengurangi gangguan aktifitas hematopoiesis akibat paparan logam berat diperlukan bahan yang dapat mengikat logam berat tersebut.

Logam berat dalam jaringan berikatan dengan protein pengikat logam yaitu "metalotionin" pada gugus sulfidril dari protein tersebut.³ "Metalotionin" dapat disintesis di hati maupun dinding saluran cerna melalui absorpsi seng dalam jumlah yang tinggi.⁴

Absorpsi seng dari makanan yang dikonsumsi atau suplementasi berkisar antara 15-60%. Dosis seng antara 5-20 mg per hari banyak diberikan pada penelitian tentang efek seng terhadap pertumbuhan. Pada percobaan meta analisis suplementasi yang diberikan berkisar antara 1,5-50 mg per hari. Dengan pertimbangan bahwa "efficacy" absorpsi

Aktifitas Hematopoiesis Tikus (*Rattus nurvegicus*) Akibat Suplementasi Tawas dan Seng

seng adalah 60% untuk 5 mg, 50% untuk 10 mg dan 40% untuk 15 mg¹⁶. Suplementasi seng secara bertingkat untuk melihat tingkat efektifitas dosis perlu dipertimbangkan misalnya 10 mg per hari, 20 mg per hari dan 40 mg per hari. Dosis ini dapat dikonversi pada hewan coba apabila penelitian dilakukan pada hewan percobaan. Kelebihan seng akibat absorpsi dapat disimpan di hati dalam bentuk "metalotionin", sebagian ke pankreas dan jaringan tubuh yang lain seperti rambut dan kulit⁴.

Adanya protein "metalotionin" akibat suplementasi seng diharapkan dapat menetralkan tawas yang mengandung aluminium sebagai logam berat, sehingga kerusakan hati dan ginjal dapat dihindari. Sampai saat ini belum diketahui bagaimanakah suplementasi seng dapat menghasilkan "metalotionin" dalam menetralkan tawas yang mengandung logam berat aluminium terhadap aktifitas proses hematopoiesis yang ditandai dengan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit dan retikulosit. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh suplementasi seng terhadap aktifitas proses hematopoiesis akibat pemberian tawas pada tikus putih *Rattus nurvegicus*.

METODE

Penelitian dilaksanakan di Unit Pengembangan Hewan Percobaan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Laboratorium Patologi anatomi RS.Karyadi/FK Undip Semarang dan Laboratorium Patologi Klinik Unimus antara bulan April sampai Juni 2009. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik menggunakan rancangan *post test* dengan kelompok kontrol (*Randomized post test control-group only design*), dengan rancangan penelitian terdiri dari empat kelompok yaitu satu kelompok

kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol dan perlakuan 1,2 dan 3 diberi tawas 4%/hari/ekor. Pada kelompok perlakuan diberi suplemen seng dosis 0,2 mg/hari/ekor, 0,4 mg/hari/ekor, 0,8 mg /hari/ekor selama 30 hari.

Sampel yang digunakan diambil secara acak dari populasi terjangkau yaitu tikus putih strain *rattus nurvegicus* yang berusia 15 minggu (sesuai usia eksperimental) yang berada di Unit Pengembangan Hewan Percobaan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, dengan syarat sesuai kriteria inklusi yaitu berusia 15 minggu, berat badan 180 – 220 gram, sehat, lincah dan kriteria eksklusi yaitu tikus mati pada saat perlakuan, perilaku berubah (tidak doyan makan, lemas, tidak lincah) selama penelitian. Besar sampel menggunakan rumus Federer sebanyak 24 tikus *Rattus nurvegicus* yang terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan.

Variabel bebas adalah Pemberian suplemen seng pada *Rattus nurvegicus* yang diberi tawas 4% dalam pakan. Variabel terikat adalah degenerasi dan nekrosis sel epitel tubulus ginjal, aktifitas hematopoiesis yang diukur menggunakan kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit. Bahan yang dipakai untuk pemeriksaan laboratorium adalah jaringan ginjal pada keempat kelompok menggunakan pengecatan *Hematoxylin eosin* dan darah yang diambil melalui *plexus retro orbital* pada *Rattus nurvegicus*.

Metode analisis data menggunakan analisis statistik dengan program komputer SPSS. Teknik analisis data untuk mengetahui aktifitas proses hematopoiesis menggunakan analisis ANOVA.

Penelitian ini dimintakan kajian etik pemeliharaan binatang (*animal ethic*)

Aktifitas Hematopoiesis Tikus (*Rattus nurvegicus*) Akibat Suplementasi Tawas dan Seng

dari komisi etik pemeliharaan kesehatan FK UNDIP/RS DR. Kariadi Semarang.

HASIL

Pemberian suplemen seng pada tikus putih *Rattus nurvegicus* yang diberi pakan standar (AIN-93) dicampur dengan tawas 4% terhadap pemeriksaan laboratorium aktifitas proses hematopoiesis yang berupa kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit, hasilnya dapat dilihat pada masing-masing rerata kelompok kontrol, perlakuan 1,2 dan 3 yang pada tabel berikut:

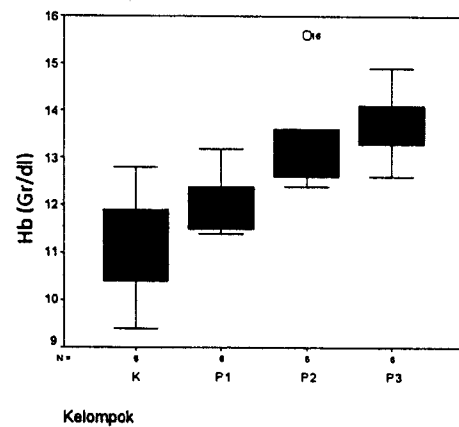
Tabel 1. Rerata kadar Hb (g/dl), Ht(%), jumlah eritrosit dan retikulosit darah tikus *Rattus nurvegicus* pada kelompok kontrol,

Kelompok	Hb (g/dl)		Ht (%)		Jumlah eritrosit (juta/mm ³)		Jumlah retikulosi (%)	
	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD
K	11,33	1,2	33,73	3,22	6,02	0,50	1,45	0,23
P1	12,12	0,65	36,58	1,85	6,47	0,32	1,23	0,30
P2	13,40	1,15	39,73	2,91	6,97	0,59	0,95	0,25
P3	13,68	0,79	40,22	2,16	7,16	0,47	0,70	0,21

perlakuan 1, 2 dan 3

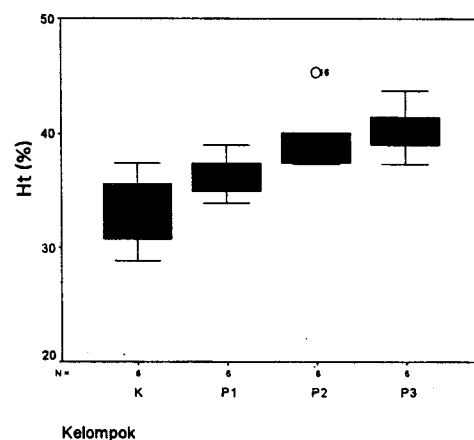
Berdasarkan tabel 1, jumlah rata-rata kadar hemoglobin pada kelompok kontrol (K) $11,33 \pm 1,2$ gr/dl, kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok perlakuan 3 (P3), berturut-turut adalah $12,12 \pm 0,65$ gr/dl, $13,40 \pm 1,15$ gr/dl, $13,68 \pm 0,79$ gr/dl. Jumlah rata-rata kadar hemoglobin pada kelompok kontrol (K) lebih rendah jika dibandingkan dengan jumlah rata-rata kadar hemoglobin kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3. Sebaran kadar hemoglobin pada keempat kelompok tikus

percobaan dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



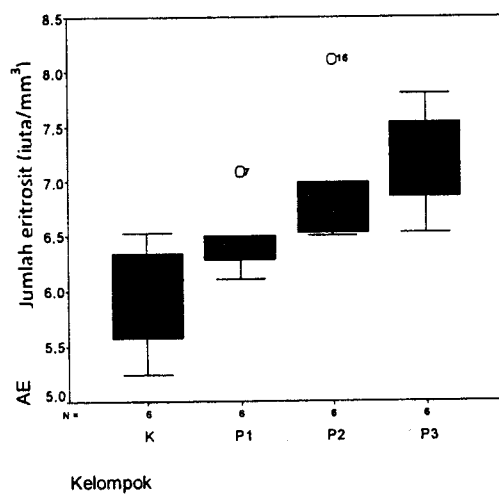
Gambar 1. Boxplot sebaran kadar hemoglobin (g/dl) darah tikus *Rattus nurvegicus* pada kelompok kontrol, perlakuan 1, 2 dan 3

Jumlah rata-rata hematokrit pada kelompok kontrol (K) $33,73 \pm 3,22$ %, kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok perlakuan 3 (P3), berturut-turut adalah $36,58 \pm 1,85$ %, $39,73 \pm 2,91$ %, $40,22 \pm 2,16$ %. Jumlah rata-rata hematokrit pada kelompok kontrol (K) lebih rendah jika dibandingkan dengan jumlah rata-rata hematokrit kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3. Sebaran hematokrit pada keempat kelompok tikus percobaan dapat dilihat pada gambar 2 berikut.



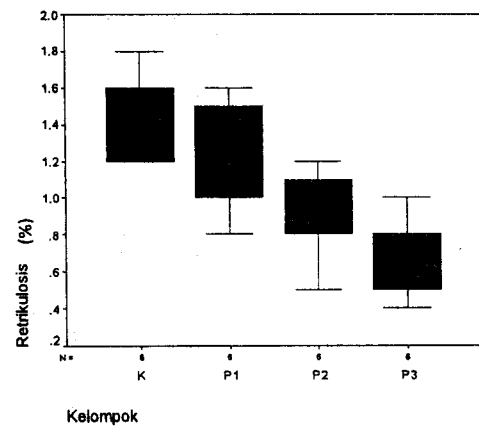
Gambar 2. Boxplot sebaran kadar hematokrit (%) darah tikus *Rattus nurvegicus* pada kelompok kontrol, perlakuan 1, 2 dan 3

Jumlah rata-rata eritrosit pada kelompok kontrol (K) $6,02 \pm 0,50$ juta/mm³, kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok perlakuan 3 (P3), berturut-turut adalah $6,47 \pm 0,32$ juta/mm³, $6,97 \pm 0,59$ juta/mm³, $7,16 \pm 0,47$ juta/mm³. Jumlah rata-rata eritrosit pada kelompok kontrol (K) lebih rendah jika dibandingkan dengan jumlah rata-rata eritrosit kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3. Sebaran jumlah eritrosit pada



Gambar 3. Boxplot sebaran jumlah eritrosit (juta/mm³) darah tikus *Rattus norvegicus* pada kelompok kontrol, perlakuan 1, 2 dan 3

Jumlah rata-rata retikulosit pada kelompok kontrol (K) $1,45 \pm 0,23$ %, kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok perlakuan 3 (P3), berturut-turut adalah $1,23 \pm 0,30$ %, $0,95 \pm 0,25$ %, $0,70 \pm 0,21$ %. Jumlah rata-rata retikulosit pada kelompok kontrol (K) lebih tinggi jika dibandingkan dengan jumlah rata-rata retikulosit kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3. Sebaran jumlah retikulosit pada keempat kelompok tikus percobaan dapat dilihat pada gambar 4 berikut.



Gambar 4. Boxplot sebaran jumlah retikulosit (%) darah tikus *Rattus norvegicus* pada kelompok kontrol, perlakuan 1, 2 dan 3

Berdasarkan gambar 4 tersebut, sebaran jumlah retikulosit terendah dijumpai pada kelompok perlakuan ketiga dan sebaran jumlah retikulosit tertinggi dijumpai pada kelompok kontrol.

Morfologi sel-sel retikulosit tikus *Rattus norvegicus* diperiksa dengan menggunakan pengecatan supravital (BCB dalam methanol) dapat dilihat pada gambar 5 berikut:



Gambar 5. Morfologi sel-sel retikulosit ditunjukkan anak panah. Menggunakan pengecatan BCB dalam methanol

Untuk mengetahui perbedaan keempat kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3) pada kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit dilakukan uji ANOVA.

Aktifitas Hematopoiesis Tikus (*Rattus norvegicus*) Akibat Suplementasi Tawas dan Seng

Apabila terdapat perbedaan pada keempat kelompok maka dilanjutkan menggunakan uji *Bonferroni* untuk mengetahui tingkat kemaknaan pada kelompok kontrol (K) terhadap perlakuan I (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Rekapitulasi analisis uji statistik dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2. Rekapitulasi uji ANOVA kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit pada kelompok kontrol (K) perlakuan I (P1), 2 (P2) dan 3 (P3)

Parameter	F hitung ANOVA	Signifikan
Hb	7,485	0,002
Ht	8,105	0,001
Jumlah eritrosit	6,775	0,002
Jumlah retikulosit	9,872	0,000

Berdasarkan analisis statistik uji ANOVA kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit terdapat perbedaan pada keempat kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3) dengan nilai dengan nilai F berturut-turut adalah $F=7,485$ ($p=0,002$), $F=8,105$ ($0,001$), $F=6,775$ ($0,002$), $F=9,875$ ($0,000$). Untuk mengetahui tingkat kemaknaan pada kelompok kontrol (K) terhadap perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3) pada kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit dapat dilihat pada uji *Bonferroni* berikut:

Tabel 3. Rekapitulasi uji Bonferroni kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit pada kelompok kontrol (K) perlakuan I (P1), 2 (P2) dan 3 (P3).

Parameter	Rata-rata perbedaan	P value
Hb K dengan P1	-0,79	1,000
Hb K dengan P2	-2,07	0,010
Hb K dengan P3	-2,35	0,003
Ht K dengan P1	-2,85	0,432
Ht K dengan P2	-6,00	0,004
Ht K dengan P3	-6,48	0,002
Jumlah eritrosit K - P1	-0,44	0,748
Jumlah eritrosit K - P2	-0,95	0,017
Jumlah eritrosit K - P3	-1,14	0,003
Retikulosit K dengan P1	0,21	0,943
Retikulosit K dengan P2	0,50	0,017
Retikulosit K dengan P3	0,75	0,000

Analisis statistik pada tabel 3 menunjukkan perbedaan bermakna kadar Hb antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,010$), dan kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 3 (P) ($p=0,003$). Terdapat perbedaan bermakna hematokrit antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,004$), dan kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 3 (P) ($p=0,002$). Terdapat perbedaan bermakna jumlah eritrosit antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,017$), dan kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 3 (P) ($p=0,003$). Terdapat perbedaan bermakna jumlah retikulosit antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,017$), dan kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan 3 (P) ($p=0,000$).

PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan laboratorium dan analisis uji statistik, pemberian tawas 4% pada kelompok kontrol dan perlakuan

Aktifitas Hematopoiesis Tikus (*Rattus norvegicus*) Akibat Suplementasi Tawas dan Seng

serta suplementasi seng 0,2 mg, 0,4 mg dan 0,8 mg berturut turut pada perlakuan 1,2 dan 3 secara laboratorik menunjukkan perbedaan. Berdasarkan analisis uji statistik perbedaan tersebut tidak signifikan atau bermakna.

Suplementasi seng 0,2 mg, 0,4 mg, 0,8 mg pada tikus putih *Rattus norvegicus* yang ditambah tawas 4% terhadap pemeriksaan kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit dan retikulosit secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna pada kelompok kontrol, perlakuan 2 dan 3. Adanya perbedaan tidak bermakna pada perlakuan kelompok 1 diperkirakan karena dosis suplementasi seng pada perlakuan 1 (0,2 mg) belum mampu secara maksimal menghasilkan metalotionin yang dapat mengikat aluminium dalam tawas. Terjadinya ikatan ini menghindari kerusakan sel epitel tubulus ginjal yang berperan dalam produksi hormon eritropoietin. Hormon eritropoietin mengatur proses eritropoiesis di dalam sumsum tulang. Hormon ini meningkatkan jumlah sel progenitor yang terikat untuk eritropoiesis sehingga proses hematopoiesis tidak mengalami gangguan⁷. Adanya perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan 2 dan 3 dimungkinkan oleh karena suplementasi seng dosis 0,4 mg, dan 0,8 mg mampu menghasilkan metalotionin yang dapat mengikat aluminium sehingga gangguan hematopoiesis dapat dihindari. Selain itu menurut penelitian yang dilakukan Sus Derti W (2003) suplementasi seng mampu meningkatkan kadar hemoglobin dan hematokrit setelah kelahiran³⁶. Sesuai juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Fathul J, (2006) bahwa suplementasi seng dapat meningkatkan kadar hemoglobin anak sekolah dasar³⁷.

SIMPULAN

Aktifitas proses hematopoiesis akibat pemberian suplementasi seng 0,2 mg/hari/ekor, 0,4 mg/hari/ekor, 0,8 mg/hari/ekor pada tikus putih *Rattus norvegicus* yang diberi pakan tawas selama 30 hari sebagai berikut:

1. Tidak terdapat perbedaan bermakna pemberian suplementasi seng pada dosis 0,2 mg terhadap aktifitas proses hematopoiesis
2. Terdapat perbedaan bermakna pemberian suplementasi seng pada dosis 0,4 mg dan 0,8 mg terhadap aktifitas proses hematopoiesis.

SARAN

Saran yang dapat dikemukakan mengacu pada hasil penelitian ini adalah:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap dosis suplementasi seng diatas 0,8 mg untuk melihat toksisitas dari suplemen seng.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap penggunaan suplementasi seng pada manusia dengan dosis 10 mg, 20 mg dan 40 mg (setara dengan 0,2 mg, 0,4 mg dan 0,8 mg/ekor/hari) untuk melihat apakah memberikan efek yang sama seperti pada tikus percobaan.

KEPUSTAKAAN

1. Nurrahman dan Isworo J. Pengaruh Lama Perendaman dan Konsentrasi Tawas terhadap Sifat Fisik, Kimia dan Organoleptik Ikan Tongkol Asap. Dalam Prosiding Seminar Teknologi Pangan PATPI. Malang, 2002
2. Haribi R, Yusrin. Konsentrasi Aluminium pada Ikan Asap yang Direndam dalam Larutan Tawas. Penelitian Dasar. Dirjen Dikti. Departemen Pendidikan Nasional. Jakarta, 2005.
3. Cheung RCK, Chan MHM, Ho CS, Lam CWK and Lau ELK. Heavy metal

Aktifitas Hematopoiesis Tikus (*Rattus norvegicus*) Akibat Suplementasi Tawas dan Seng

- poisoning clinical significance and laboratory investigation. Asia pasific Analyte Notes. BD Indispensable to Human Health. Hong Kong. 2001 7(1):22-34
4. Pamungkasiwi E. Mikromineral seng dalam kehidupan manusia. Dinas Kesehatan Provinsi Yogyakarta, 2006. Available from: <http://www.dinkes-diy.org>. Diunduh 11/12/2008.
5. Guyton AC, Hall JE, Textbook of Medical Physiology. WB. Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania. 1996.
6. Lehninger AL. Principles of Biochemistry. Worth Publisher, Inc Sparks, Maryland, 1995.
7. Andra. Kurangi Kebutuhan akan Tetes-tetes Darah. Medikamentosa, Vol 6.No 7. 2007. Available from: <http://www.majalah-farmacia.com>. Diunduh 2/11/2008.
8. Hoffbrand AV, Pettit JE and Moss PAH. Essential Haematology. 4.Ed, Blackwell Science, Ltd. Oxford, 2005.
9. Sacher A, McPherson R, Alih bahasa Pendit BU, Wulandari D. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Penerbit Buku Kedokteran, EGC.ed.11, Jakarta, 2004;22-54.
10. Dijkhuizen MA, Wieringa FT. Vitamin A, iron and zinc deficiency in Indonesia. Micronutrient interactions and effects of supplementation. Wageningen University, Thesis, 2001.
11. Berdanier CD. Advanced nutrition micronutrients. New York: CRC Press; 1998:183-203.
12. Almatier S. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta. 2001;247-50
13. Hidayat A. Seng: Esensial Bagi Kesehatan. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Maj. Ilm. Kedokteran, USAKTI.1999:18.
14. Brown KH, Pearson Jm, Rivera J, Allen LH. Effect of Supplementation zinc on the growth and serum zinc concentration of pre pubertal children: a meta analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2002;75:1062-71.
15. Elsa CH, Jorge LR, Patricia L, Harol CF, Linsay H A. Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers. Am J Clin Nutr. 2000;71:789-94.
16. Allen LH. Zinc and Micronutrient Supplement for Children. Am J Clin Nutr. 1998;68:495S-8S
17. Sutanto BL. Tabel Angka Kecukupan Gizi . Widya karya pangan dan gizi VI: LIPI. Jakarta. 2004
18. WHO. Trace Element In Human Nutrition and Healt. Geneva: Macmillan/Ceuterick;1996:72-101.
19. Reviana CH. Peranan Mineral Seng Bagi Kesehatan Tubuh. Pusat penelitian dan Pengembangan Gizi, Departemen Kesehatan RI, Bogor, Indonesia. Cermin Dunia Kedokteran:2004:143:53
20. Hambidge M. Human zinc deficiency. American Society for Nutrition Sciences.2000:1344S-49S
21. Brown K. Effect of infections plasma concentration and implications for zinc status assessment in low-income countries. Am J Clin Nutr. 1998;68:425S-29S.
22. Yoga GP. Toksisitas beberapa logam berat terhadap ikan Gapi (*Poicilia reticulatus*). Limnotek Perairan Darat Tropis di Indonesia. Pusat Penelitian dan Pengembangan Limnologi LIPI, Vol. V. Cibinong,1998
23. Sumiwi YA, Sosrosuseno W, Soesatyo M. Uji hipersensitivitas kontak dan spesifikasi terhadap merkuri (Hg) pada tikus Wistar. Berkala Ilmu Kedokteran. Fak. Kedokteran UGM Yogyakarta. Vol 30, 1998.
24. Darmono. Logam dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta, 1995;75-96.
25. Sumirat J. Toksikologi Lingkungan. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta, 2003;107-36.
26. WHO Alih bahasa Suyono J. Deteksi Dini Penyakit Akibat Kerja. Penerbit Buku Kedokteran. EGC. Jakarta, 1995;256-59
27. Hanafiah KA. Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi. Rajawali Pres. Jakarta.2001:4
28. Donatus, I. A. Petunjuk Praktikum Toksikologi. Edisi I. Yogyakarta: Lab.

Aktifitas Hematopoiesis Tikus (*Rattus norvegicus*) Akibat Suplementasi Tawas dan Seng

- Farmakologi dan Toksikologi. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. 1994:21-22.
- Cell. New York and London, 2008:12:08.
29. Ensminger AH, Konlande SE, Robson JRK. The Concise Encyclopedia of Food & Nutrition. CRC Press. Boca Roton London Tokyo.1995
30. Torbjorn Lind, Lonerdal. A Community-base Randomized Controlled Trial of Iron and Zinc Supplementation in Indonesian Infants:Interactions between Iron and Zinc.Am J Clin Nutr.2003;77:4: 883-90
31. Alarcon C, Patrick WK, Ana MP. Effects of separate delifery of zinc or zinc and vitamin A on hemoglobin response, growth and diarrhea in young Peruvian children receiving iron therapy for anemia. Am J Clin Nutr. 2004;80:5:1276-82
32. Krebs NF. Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tracct. The American Society for Nutritional Sciences.2000:130:1374S-7S
33. Chung CS, Stookey J. Current dietary zinc intake has a greater effect on fractional zinc absorption in healthy adult men.Am J Clin Nutr: 2008;87:5:1224-9
34. Richard N,Michel MD,Ramzi S, Cotran. Jejas, Adaptasi dan Kematian Sel. In: Robins Pathologic Basic of Disease. 7th ed.Alih Bahasa: Prasetyo A, Pendit UB, Priliono T. Voll.Jakarta:EGC:2003:3-28
35. Abbott Diagnostics. Cell-Dyn 3700 Training Manual. Abbott Park. USA, 2003
36. Sus Derthi W. Peranan Suplementasi Seng Dalam Pakan Terhadap Aktifitas Enzim Dalam Upaya Peningkatan Produktifitas. Penelitian Dasar. Dirjen DikTi. Departemen Pendidikan Nasional. Jakarta, 2005.
37. Fathul J, Endang P, Apoina K, Efek Suplementasi Besi-Seng dan Vitamin C Terhadap Kadar Hemoglobin Anak Sekolah Dasar Yang Anemia Di Kecamatan Sayung Demak. Jurnal MMI, 2006: 41:2.
38. Haribi R. Kelainan Fungsi dan Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus Putih *Rattus norvegicus* Akibat Suplementasi Tawas Dalam Pakan. Penelitian Hiran Bersang Dikjen DikTi. Departemen Pendidikan Nasional. Jakarta 2007
39. Albert B. Jorgensen, Leif M. Rafferty. Effects of Vitamin P on Cellular Biology of The